CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITA' DI TORINO
Direttore Prof. F. MICHELI

G 5443

Sui caratteri differenziali tra le varie forme di istioriti del sangue

per il dott. LUIGI FONTANA

Estratto dalla « Riforma Medica » *Anno XLII. n. 23, 1926*

NAPOLI
Stabilimento Tipografico G. Barca
Largo d i Bianchi, allo Spirito Santo, 1-3
1926.

CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITA' DI TORINO
Direttore Prof. F. MICHELI

Sui caratteri differenziali tra le varie forme di istioriti del sangue

per il dott. LUIGI FONTANA

Estratto dalla « RIFORMA MEDICA » *Anno XLII. n. 23, 1926*

NAPOLI
STABILIMENTO TIPOGRAFICO G. BARCA
Largo d i Bianchi, allo Spirito Santo, 1-3
1926.

È da oltre un decennio che le ricerche degli ematologi si sono rivolte con maggiore frequenza ed ampiezza a studiare la partecipazione degli elementi connettivali alla formazione del sangue, sia negli stati morbosi che in condizioni normali. E sopratutto una questione assai dibattuta e controversa tra gli ematologi spingeva a tali ricerche: la questione dell'origine dei monociti, e della loro indipendenza o meno dalle due serie degli elementi del sangue, quella mieloide e quella linfatica. Un'altra questione era quella della istogenesi dei focolai di tessuto mieloide o linfatico al di fuori delle sedi normali di questi due tessuti, come si ha nelle leucemie, e, in molto più scarsa misura, in altre emopatie. Ed altre questioni minori si raccoglievano intorno a queste principali, chiedendo pure a tali ricerche la loro soluzione.

È nostro proposito limitarci a dire che non solo dalle numerose indagini sperimentali (a cominciare da quelle notissime di Aschoff e Kiyono) è venuta qualche luce su ciò, ma anche da ricerche puramente cliniche, le quali, accanto agli elementi già noti del sangue, hanno potuto dimostrare e descrivere alcune specie di cellule circolanti che dapprima erano sconosciute, oppure erano state osservate solo parzialmente e imperfettamente, talora col seguito di troppo ardite e sistematiche interpretazioni, talora col seguito di una troppo facile trascuranza dei reperti in sè, determinata dalle incertezze sulla loro interpretazione e da una evidenza spesso in verità non molto spiccata che tali reperti presentano in seno ai quadri ematologici.

Ci sembra che gli elementi del sangue di sicura e diretta origine connettivale si possano dividere in due categorie:

1. Istiociti del sangue leucemico, esclusivamente proprii di tali processi morbosi;

2. Istiociti del sangue presenti in svariatissime condizioni morbose (specie negli stati infettivi cronici a virus diffuso), esclusi i processi leucemici, e talora anche, se pure in scarsissima quantità, riscontrabili in condizioni normali.

A tale divisione degli istiociti del sangue corrisponde una serie numerosa di caratteri differenziali che la rendono assai naturale e la giustificano nel modo migliore.

Gli istiociti della prima categoria, e cioè gli istiociti del sangue leucemico, sono stati descritti per la prima volta da Ferrata e Franco (1919), poi ampiamente illustrati nella massima parte dei varii tipi che essi presentano e nel loro significato morfogenetico da Ferrata stesso (1920); varii altri Autori li hanno ulteriormente osservati e descritti, con conclusioni press'a poco uguali a quelle di Ferrata; ed anche noi in un lavoro di tre anni fa, pubblicato in *Haematologica*, vol. VII, fasc. I (vedi anche: *Giornale di Biologia e Medicina Sperimentale*, vol. II, fascicolo 1, 1924) ci siamo intrattenuti ampiamente su tali reperti, descrivendo per la prima volta alcuni dei tipi morfologici che tali elementi presentano (cellule riunite in lembi pluricellulari, cellule con granulazioni neutrofile e basofile oppure eosinofile e basofile, ecc.), e attribuendo al reperto che abbiamo riscontrato frequente, ma di proporzioni sempre assai esigue in confronto con gli altri elementi del sangue, lo stesso significato se non la stessa importanza assegnata da Ferrata.

Gli istiociti della seconda categoria, e cioè gli istiociti presenti nel sangue in varie condizioni all' infuori dei processi leucemici, sono elementi a cui già da oltre un ventennio le ricerche di Patella si erano rivolte, sia pure associandoli nelle osservazioni e nelle conclusioni, attraverso una serie di ardite interpretazioni morfogenetiche, fisiologiche e fisiopatologiche, a molti altri elementi del sangue da tenere da essi ben distinti; erano stati poi descritti parzialmente in singoli stati morbosi da Schilling, Bittorf, Hess, ecc. Ora tali elementi, in numerose ricerche nostre enunciate in un lavoro di quasi due anni fa che è in corso di pubblicazione presso *Haematologica* (vedi anche una nota preventiva in *Giornale di Biologia e Medicina Sperimentale*, vol. II, fasc. 1, 1924), sono stati ampiamente illustrati nei varii tipi morfologici che essi presentano e che dapprima erano solo parzialmente conosciuti, e sono stati osservati pure in varie particolarità relative alla loro morfologia, o alla loro attività funzionale, o alla loro origine, o al loro rapporto con particolari

stati morbosi che sono stati confrontati a tale riguardo con molti altri stati morbosi di assai vario genere ed anche con lo stato normale. Sorvolando sui risultati di tali ricerche, diremo soltanto che esse ci hanno indotto a distinguere tali istiociti in due tipi principali: istiociti grandi, o cellule endotelioidi, e istiociti piccoli o cellule linfocitoidi. Dalle denominazioni che abbiamo assegnate a questi due tipi si può arguire qualcuna delle loro note morfologiche, su cui abbiamo insistito nei suddetti lavori, e che non vogliamo ripetere qui. Diremo soltanto che, sebbene si tratti di tutta una serie di forme cellulari, i cui estremi sono morfologicamente oltremodo distanti, in quanto si va da cellule con tutti i caratteri ben noti della tipica cellula endoteliale fino a cellule talora mal distinguibili da un piccolo linfocito, esistono tuttavia numerose forme intermedie, alcune anche con caratteri monocitoidi, che vengono a riunire tra di loro i due tipi cellulari e a farne un gruppo di elementi di assai vario aspetto, quale è quello degli istiociti esistenti all' infuori dei processi leucemici, ma di origine e di significato press'a poco identici.

Ci sembra più interessante, in questa nota, porre a confronto le molte osservazioni che abbiamo direttamente raccolte sugli istiociti, per notare brevemente tutti i caratteri differenziali esistenti fra le due specie sopra enunciate di elementi ematici aventi una sicura origine istiogena, definite, come si è detto, in modo da porre nell' una gli elementi di tal genere che si osservano nelle leucemie e nell'altra quelli che si osservano in molti altri stati morbosi.

Tali caratteri sono, schematicamente riferiti, i seguenti:

1. Nei primi (e cioè negli istiociti proprii del sangue leucemico), struttura nucleare più o meno tipicamente a spugna, assai spesso con nucleoli bene evidenti.

Negli altri, struttura nucleare talora a spugna, per quanto in genere meno grossolana e a reticolo un po' più fine che nei primi, più spesso sul tipo di quella dei monociti, sebbene in genere più ricca di cromatina, oppure anche, nelle forme più piccole, una struttura a blocchi cromatinici, per lo più assai simile a quella del nucleo linfocitico, qualche volta anche non distinguibile assolutamente da questa; inoltre, più rara che nei primi la presenza di nucleoli ben visibili.

2. Nei primi, un volume della cellula quasi sempre assai grande, con protoplasma ampio e foliaceo; rare le forme piccole.

Nei secondi, un volume variabile da quello degli istiociti più grandi osservabili nel sangue leucemico, ed anche maggio-

re, fino a quello di piccoli linfociti, con una frequenza assai grande di tali forme linfocitoidi.

3. Nei primi, rare le forme allungate, fusiformi, o a contorni molto bizzarri e con prolungamenti assai spiccati.

Nei secondi, frequenti le forme, sia grandi che piccole, con notevoli prolungamenti.

4. Nei primi, protoplasma basofilo in grado assai vario, e anche senza più traccie di basofilia; se basofilo, di una basofilia, a parte la sua intensità, di aspetto chiaro, vitreo, e avente un tono nettamente bleu.

Nei secondi, protoplasma con una basofilia quasi sempre evidente, per quanto non molto spiccata e non così fortemente diversa da elemento ad elemento: una basofilia, inoltre, per lo più poco ben decisa nella tonalità del suo colore, torbida, un pò soffusa di altre tinte, specie di rosa, talora assai diversa da una zona cellulare all'altra, sempre di uno stesso elemento.

5. Nei primi, protoplasma senza traccia di granulazioni; oppure con granulazioni (o anche con filamenti) azzurrofile, di varia grandezza, mai tuttavia polverulenti, sempre ben distinte; oppure con tipiche granulazioni specifiche (neutrofile, eosinofile, basofile) associate o no alle prime; o anche, talora, con due tipi di granulazioni specifiche insieme presenti.

Nei secondi, protoplasma talora senza granulazioni, talora con granulazioni azzurrofile finissime, polverulenti, qualche volta di una varia tonalità di colore ed anche di varia grossezza. Presenza in certi elementi di corpi piastrinosimili, per lo più scarsi, in qualche caso diffusi a gran parte del protoplasma. Assenza costante di ogni granulazione specifica.

6. Nei primi, assenza costante di ogni fenomeno apparente di fagocitosi.

Nei secondi, non rara la presenza nel loro protoplasma di globuli rossi e di globuli bianchi in varie fasi del processo di fagocitosi, ed anche di corpi scuri non ben definibili, rappresentanti forse gli ultimi stadii morfologici di tali cellule fagocitate.

7. Nei primi, assenza pressocchè costante di vacuoli nel protoplasma, se pure con la presenza in alcuni casi dei segni di una plasmalisi imminente e di una particolare labilità della cellula.

Nei secondi, presenza frequente di vacuoli, a contorni ben definiti, certe volte così numerosi da dare alla cellula particolari aspetti cribrosi, quasi sempre esistenti in cellule che non mostrano segni di plasmalisi o di cariolisi, ma talora anzi segni di attività fagocitaria.

8. Nei primi, una quasi costante e quasi sempre facile differenziabilità dalle varie cellule mature e immature della serie linfatica e della serie mieloide (talora soltanto qualche promielocito neutrofilo più voluminoso del solito, come è dato di osservare in certi casi di leucemia mieloide, può venire a rassomigliare un po' ad uno dei tipi più comuni di tali istiociti, avente granulazioni azzurrofile); ad ogni modo, una differenziabilità costante e nettissima da qualsiasi cellula osservabile nel sangue all'infuori delle leucemie; fuori di tali processi, cioè, non esiste traccia di tali elementi.

Nei secondi, una differenziabilità dalle altre cellule del sangue, che il più spesso, specialmente per i grandi istiociti endotelioidi, è facile, ma certe volte, specialmente a proposito dei piccoli istiociti linfocitoidi è abbastanza difficile, per la presenza di forme assai vicine a tipici linfociti e, meno frequentemente, a certi monociti.

A tali differenze morfologiche, si può aggiungere quest' altra d' ordine sperimentale, e che si riferisce nello stesso tempo alla origine degli elementi stessi:

9. Nei primi, nessuna dipendenza tra la loro presenza e quantità nel circolo sanguigno e la tecnica usata nella presa del sangue.

Nei secondi, una quasi costante strettissima dipendenza dal modo di presa del sangue e dalla regione di prelievo, in quanto lo stropiccio della parte su cui si esegue la puntura, specie se praticato in certe regioni (orecchio, dita), può determinare nella prima goccia fluente dalla puntura un enorme aumento di essi nel sangue, o la loro comparsa quando dapprima ne fossero assenti.

Tutto ciò porge il motivo di varie considerazioni.

Gli uni e gli altri di questi elementi appartengono certatamente all'apparato reticolo-endoteliale nel senso largo della parola, compresevi cioè non solo le cellule reticolo-endoteliali degli organi emopoietici, ma anche molti altri elementi derivanti pure dal mesenchima, che sono più o meno colorabili vitalmente nelle colorazioni con litiocarminio, pirrolblau, tripanblau, ecc., e sono più o meno mobili nei processi istogenetici dell'organismo, come sarebbero gli istiociti di Aschoff o cellule mobili diffuse del connettivo, ed anche, fino ad un certo punto, gli endotelii dei vasi sanguigni e linfatici.

Ora noi abbiamo dunque nei vari aspetti morfologici e funzionali degli elementi di tale apparato la dimostrazione della loro partecipazione a varii fenomeni morbosi. Tale partecipa-

zione nei processi leucemici, dove teoricamente era ormai ammessa anche prima della descrizione di tali reperti, assume un tipo assolutamente a sè, imprimendo a questi elementi stimolati da un ignoto fattore specialissime modificazioni (come l'aumento della basofilia plasmatica), le quali rappresentano il particolare orientamento emoblastico a cui sono chiamati; tale processo si evolve fondamentalmente attraverso la fase emocitoblastica, ma in minime proporzioni si evolve attraverso elementi che conservano i caratteri istioidi nel nucleo e nel protoplasma, per lo più ampio e foliaceo, il quale si riempie di granulazioni aspecifiche e specifiche. In tutti gli altri stati morbosi invece (e sopratutto in alcune infezioni croniche e generalizzate il reperto è abbondante), tale partecipazione di varie parti dell'apparato reticolo-endoteliale assume il tipo di un'attiva reazione di difesa cellulare contro azioni infettive o tossiche generali, reazione più o meno spiccata da una malattia all'altra e da un caso all'altro della stessa malattia, e senza impronte veramente speciali per una data condizione morbosa, per quanto praticamente si possa anche fino ad un certo punto parlare di speciali caratteri del reperto a proposito della endocardite lenta e del tifo esantematico, data l'intensità di gran lunga più forte che in queste due infezioni tale reazione assume (di qui anche, in determinate condizioni, un certo valore diagnostico del reperto di tali elementi nel sangue).

Ora, per vari dati di fatto c'è da ritenere che gli istiociti del sangue leucemico siano esclusivamente di origine centrale, e provengano dall'apparato reticolo-endoteliale degli organi emopoietici o comunque dei luoghi dove si sia neoformato del tessuto emopoietico; mentre gli elementi istioidi osservabili nei varii stati morbosi all'infuori di tali emopatie, hanno certo una provenienza assai diffusa, trattandosi senza dubbio di cellule endoteliali e di istiociti perivascolari provenienti anche , e forse talora sopratutto, da regioni periferiche, come è del tutto manifesto dalle nostre speciali ricerche ematologiche sopra accennate, ed anche dalle alterazioni vascolari (proliferazioni endo- e perivascolari) che in certi casi abbiamo riscontrate nella cute e che abbiamo ampiamente illustrate fin dall'anno scorso in un lavoro che è ora in via di pubblicazione presso *La clinica medica italiana.*

Riguardo poi alla questione se i normali monociti del sangue siano almeno in parte di origine istioide, come ormai è ammesso da un numero sempre maggiore di Autori, noi ci sentiamo di dover pur sempre tenere ben distinti i monociti dagli istio-

citi dell'una e dell'altra classe di cui abbiamo finora parlato, nè ci sentiamo di doverli prendere in considerazione qui, parlando degli istiociti del sangue, avendo essi, a nostro parere, soltanto in piccola parte una origine istiocitaria che inoltre non è ben certa e probabilmente anche abbastanza indiretta.

Concludendo, le varie specie di istiociti circolanti nel sangue si possono classificare nel modo seguente:

I. Istiociti circolanti nelle leucemie:

a) senza granulazioni;

b) con granulazioni azzurrofile;

c) con granulazioni specifiche (neutrofile, eosinofile, basofile).

II. Istiociti circolanti in varii processi morbosi:

a) cellule di tipo endotelioide (e qualche volta anche monocitoide);

b) cellule di tipo linfocitoide.

Torino, maggio 1926.